

Más allá del SABA: ¿es el corticoide inhalado un compañero imprescindible en el rescate del asma?

Beyond SABA: is inhaled corticosteroid an indispensable partner in asthma rescue?

Carolina Cisneros-Serrano^{1,2*}, Celeste Marcos¹, Carlos Melero-Moreno²

1. Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

2. Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, España

Recepción: 15/12/2025

Aceptación: 07/01/2026

Publicación: 06/02/2026

*Correspondencia: Carolina Cisneros-Serrano. carol9199@yahoo.es

Resumen

El asma sigue siendo a día de hoy un importante problema de salud global por su elevada prevalencia y morbilidad. Durante décadas, el primer escalón de tratamiento para el asma se basaba en el uso de beta-2 agonistas de acción corta (SABA) a demanda para el alivio de los síntomas. Pero, dado que la base etiopatogénica del asma es la inflamación, desde hace años las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan el uso de glucocorticoides inhalados (GCI) en todos los pacientes con asma. Existe evidencia suficiente que demuestra que el uso de SABA sin GCI se acompaña de un mayor riesgo de muerte y de exacerbaciones relacionadas con el asma, además de un incremento de eventos cardiovasculares agudos. El asma etiquetado como leve en un porcentaje elevado, presenta exacerbaciones (incluso hospitalizaciones) y no siempre tiene un control adecuado de los síntomas. Una mejor comprensión de la inflamación en el asma leve ha hecho que asistamos a un nuevo paradigma terapéutico: el rescate antiinflamatorio con GCI. El uso de GCI como parte del tratamiento de rescate (en combinación tanto con formoterol como con SABA) ha transformado la estrategia terapéutica al abordar simultáneamente la broncoconstricción y la inflamación subyacente.

La evidencia actual respalda firmemente que el rescate antiinflamatorio con GCI no solo mejora el control del asma, sino que también reduce significativamente el riesgo de exacerbaciones graves. Revisaremos la evidencia más reciente, las recomendaciones de las GPC y las implicaciones clínicas del uso de GCI en el tratamiento de rescate del asma.

Palabras clave: Asma. SABA. GCI. Formoterol. Tratamiento de rescate. Tratamiento a demanda.

Abstract

Asthma remains a major global health problem due to its high prevalence and associated morbidity and mortality. For decades, the first step in asthma treatment was based on the as-needed use of short-acting beta-2 agonists (SABA) for symptom relief. However, since the underlying pathophysiology of asthma is inflammation, clinical practice guidelines (CPGs) have for years recommended the use of inhaled glucocorticoids (IGCs) in all patients with asthma. There is substantial evidence demonstrating that the use of SABA without IGCs is associated with an increased risk of asthma-related death and exacerbations, as well as a higher incidence of acute cardiovascular events. So-called mild asthma, which accounts for a large proportion of cases, frequently presents with exacerbations (including hospitalizations) and does not always achieve adequate symptom control. A better understanding of inflammation in mild asthma has led to the emergence of a new therapeutic paradigm: anti-inflammatory rescue with IGCs. The use of IGCs as part of rescue therapy (in combination with either formoterol or SABA) has transformed the therapeutic strategy by simultaneously addressing bronchoconstriction and the underlying inflammation.

Current evidence strongly supports that anti-inflammatory rescue with IGCs not only improves asthma control but also significantly reduces the risk of severe exacerbations. We will review the most recent evidence, current CPG recommendations, and the clinical implications of using IGCs in asthma rescue treatment.

Keywords: Asthma. SABA. Inhaled corticosteroids. Formoterol. Rescue treatment. As-needed treatment.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el asma es una enfermedad respiratoria crónica que afecta a 262 millones de personas en el mundo y que causó

casi medio millón de muertes en 2019¹. Aunque la mayor parte de los sujetos con asma padecen un asma leve (50-75%)², la mayoría de los estudios nos dicen que no tienen la enfermedad controlada de manera adecuada

y que se subestima el riesgo de exacerbaciones, incluso mortalidad, entre los pacientes con asma leve³.

Tradicionalmente, el tratamiento de rescate se ha basado en el uso de SABA para el alivio rápido de los síntomas, pero este enfoque no trataría la base etiopatogénica de la enfermedad que desde hace décadas sabemos que se sustenta en la inflamación producida en la pared bronquial en respuesta a lesiones epiteliales y a la activación y desregulación de células inmunitarias, y que está presente incluso en sus formas leves.

El enfoque del tratamiento ha cambiado basado en la evidencia emergente de que la inflamación en esta población es importante. Se han encontrado, por ejemplo, datos de remodelado en las vías aéreas de asmáticos leves desde el inicio de la enfermedad y con función pulmonar normal (independientemente de la duración de la misma y del tratamiento con GCI)⁴. Estos cambios inflamatorios de remodelado se ha visto que persisten incluso en periodos de remisión clínica.

Algunos estudios mostraron que un tercio de los pacientes con exacerbación de asma, e incluso el 15% - 20% de crisis fatales, reportaron síntomas menos de una vez por semana o solo con el esfuerzo en los 3 meses previos⁵. Además, es frecuente que tanto el médico como el paciente subestimen el control de la enfermedad, existiendo una marcada discrepancia entre la percepción de los pacientes sobre el control de su asma y las medidas objetivas de control. Los pacientes creen que no tienen asma mal controlada, con solo el 2,9% clasificándose a sí mismos como mal controlados, mientras que el 24,3% de estos pacientes tienen puntuaciones en el Test de Control del Asma (ACT) < 20, lo que indica que la enfermedad no está bien controlada⁶.

El uso regular de los SABA se ha asociado con una regulación a la baja de los receptores β_2 , disminución de la broncoprotección, hiperrespuesta "rebote" y aumento de la inflamación eosinofílica⁷. Además, se ha visto que un sobreuso de SABA se correlaciona con un mayor riesgo de hospitalización por asma e incluso muerte⁸⁻⁹. No obstante, datos del estudio SABINA nos dicen que se sigue prescribiendo demasiado SABA¹⁰. Este estudio de cohorte de asma recogió datos de 365.324 pacientes con asma en Suecia y mostró que el 30 % de los pacientes usaban SABA en exceso. El sobreuso de SABA se asoció con un mayor riesgo de exacerbaciones y tasas de mortalidad de manera dependiente de la dosis.

Es bien conocido el hecho de que la adhesión terapéutica es baja en los pacientes con asma en general, y más aún en el asma leve. Los pacientes a menudo tienen miedo a los efectos secundarios de los GCI y además no perciben su beneficio de forma rápida, a diferencia de la medicación de rescate (SABA)¹¹. Es por ello que, en los últimos años, hemos asistido a un cambio en el enfoque del asma leve en las guías internacionales, a favor del uso de combinaciones de GCI y formoterol (FOR), tanto para el control de la enfermedad como para el rescate de los síntomas¹².

A continuación, revisaremos la evidencia disponible que sustenta este cambio y analiza sus implicaciones en la práctica clínica habitual.

Evidencia clínica: del SABA al GCI en el rescate

Estudios que muestran riesgos del uso exclusivo y el sobreuso de SABA

En los últimos años se ha profundizado en el análisis del uso (y sobreuso) de SABA por su relación con un peor control de la enfermedad, la aparición de exacerbaciones graves, hospitalizaciones e incluso muerte por asma. Un estudio en USA vio que, a medida que aumentaban las dispensaciones de SABA, aumentaba el riesgo de exacerbaciones por asma¹³. En el programa SABINA (SABA use IN Asthma) se analizaron datos de prescripción y/o dispensación (2006–2017) de más de un millón de pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de asma a partir de registros médicos electrónicos y/o registros nacionales y revelaron que más del 40 % de los pacientes recibieron prescripciones de ≥ 3 inhaladores de SABA al año y que un mayor consumo de SABA se asociaba con un riesgo de exacerbaciones graves¹⁴⁻¹⁵. Además, las cifras de abuso de SABA en nuestro medio (definido como uso excesivo de SABA el consumo de al menos tres inhaladores de SABA por año) fueron del 29% frente al 9% en Italia, 16% en Alemania, 30% en Suecia y 38% en el Reino Unido¹⁶.

Pero la mayor parte de los pacientes desconoce los riesgos del uso excesivo de SABA. En un estudio observacional transversal en vida real realizado en farmacias comunitarias australianas, que encuestó a 375 pacientes, el 23 % de los usuarios de SABA en exceso (≥ 3 ocasiones por semana) consideraron que los SABA eran "seguros de usar", en comparación con el 8 % de los que consumían menos SABA. Además, los que más SABA utilizaban también eran los que menos reportaban tener una salud "buena o excelente"¹⁷ y, entre los pacientes con uso excesivo de SABA, un 43% de ellos experimentaron efectos secundarios como sequedad de boca, palpitaciones, temblores, opresión en el pecho, calambres musculares o dolores de cabeza, en comparación con el 31% de los usuarios no frecuentes de SABA¹⁸.

Los datos específicos de uso excesivo de SABA en España en casi un total de 40.000 pacientes mostraron que el uso insuficiente de GCI se asociaba al aumento en el número de prescripciones de SABA y se relacionó inversamente con los niveles de gravedad según GINA¹⁹.

Además, en el seguimiento de un año, el 44,6% de los pacientes experimentaron al menos una exacerbación leve-moderada y una mayoría de los pacientes que tenían un sobreuso de SABA tuvieron al menos una exacerbación. El aumento en el número de inhaladores de SABA se asoció con un mayor riesgo de exacerbaciones de manera dosis-dependiente y en la regresión lineal multivariante se vio que el abuso de SABA se asociaba con el número de exacerbaciones durante el seguimiento, con un aumento de 1,52 veces en el número estimado de exacerbaciones/año en comparación con los pacientes a quienes se les prescribieron ≤ 2 inhaladores de SABA. Y aún más preocupantes fueron los datos observados relativos a mortalidad, con una incidencia de muertes relacionadas con el asma (13/1000 pacientes-año), siendo de un 8/1000 pacientes-año en el grupo con un uso adecuado

de SABA frente a 25,5/1000 pacientes-año en el grupo con sobreuso. En el modelo de regresión logística, el uso excesivo de SABA (ajustado por covariables) se asoció con un aumento de la mortalidad (OR = 1,6; IC 95%: 1,35–1,96; $p < 0,001$) durante el seguimiento¹⁹ (**Tabla 1**). Los autores abogan por aplicar medidas que garanticen que los pacientes asmáticos no se expongan innecesariamente a la monoterapia con SABA, como el implementar alertas en los sistemas electrónicos de medicación para detectar un elevado número de dispensaciones de SABA o promover el autocuidado del paciente a través de programas educativos desde las primeras etapas del diagnóstico de asma²⁰.

Por otro lado, no debemos olvidar la relación observada entre el uso (y sobreuso) de SABA y eventos cardiovasculares. Un estudio reciente realizado con datos de prescripción de bases médicas de atención primaria (tanto de asma como de EPOC) en Reino Unido comparó casi 10.000 pacientes con al menos un período de prescripción frecuente de SABA y que no habían tenido más de una exacerbación que requiriera corticosteroides orales antes del primer evento cardiovascular agudo (población de análisis principal); con más de 60.000 pacientes que no habían recibido corticosteroides orales antes del primer evento cardiovascular agudo (análisis de sensibilidad). Encontraron una incidencia significativamente mayor de eventos agudos cardiovasculares durante los trimestres en los que se prescribieron inhaladores SABA en comparación con los trimestres sin prescripción de SABA, con una razón de tasas de incidencia (IRR) de 1,80 (IC 95% 1,70–1,89) para el análisis principal; IRR 2,20 (IC 95% 2,02–2,46) para el análisis de sensibilidad. Se evidenció, por tanto, una relación dosis-respuesta con un aumento del riesgo a medida que aumentaba el número de SABA prescritos por trimestre²¹.

Estudios que muestran beneficios de la terapia de rescate con combinaciones de GCI y formoterol

A finales de la década del 2010, se publican los primeros estudios (SYGMA 1 y SYGMA 2) que evalúan el uso de la combinación de budesónida (BUD) y FOR como terapia de rescate en comparación con SABA.

El SYGMA 1²², ensayo clínico aleatorizado, doble ciego de un año de duración, en pacientes >12 años con asma leve que pretendía demostrar la superioridad de la combinación frente a la terbutalina como rescate en cuanto al número de semanas de buen control. Se aleatorizaron casi 4000 pacientes en tres brazos: placebo dos veces al día más terbutalina (0,5 mg) a demanda, placebo dos veces al día más BUD+FOR (200/6 µg) a demanda o BUD (200 µg 2 veces al día) más terbutalina a demanda. Se observó que el grupo de BUD+FOR fue superior a terbutalina (34,4 % frente a 31,1 % de las semanas; OR 1,14; IC el 95 %, 1,00 a 1,30; $P = 0,046$) pero inferior a la terapia de mantenimiento con BUD (34,4 % y 44,4 %, respectivamente; OR 0,64; IC del 95 %, 0,57 a 0,73). La tasa anual de exacerbaciones graves fue de 0,20 con terbutalina, 0,07 con BUD+FOR y 0,09 con la terapia de mantenimiento con BUD. La tasa de adherencia en el grupo de mantenimiento con BUD fue alta (78,9 %). La dosis diaria media de GCI del grupo de BUD+FOR fue un 17 % de la dosis en el grupo de mantenimiento con BUD.

El SYGMA 2²³, en la misma línea, evaluó a pacientes (>12 años) con asma leve y que eran elegibles para el tratamiento con GCI de mantenimiento, para recibir placebo dos veces al día más BUD+FOR a demanda, o terapia de mantenimiento con BUD dos veces al día (200 µg) más terbutalina (0,5 mg) a demanda. Demostró la no inferioridad de BUD+FOR a demanda frente a la terapia de

Tabla 1. Exacerbaciones y mortalidad según el uso excesivo de SABA (Tomado de ref.18).

	SABA ≥ 3 dispositivos/año	SABA < 3 dispositivos/año	OR ajustado (95% IC)	Coefficiente no estandarizado B	Valor de p
Población SABINA, n (%)	28.215 (71,3)	11.340 (28,7)			
Mortalidad (relativa a asma), n (%)	227 (0,8)	289 (2,5)	1,60 (1,35-1,96) ^b		<0,001
Tasas de mortalidad (por 1000 pacientes-año)	8,0	25,5			
Al menos una exacerbación previa, n (%)	10.002 (35,4)	11.116 (98,0)			
Nº de exacerbaciones durante el seguimiento, media (DE)	0,2 (0,4)	1,9 (0,7)		1,60 (1,35-1,96) ^c	<0,001
Al menos una exacerbación durante el seguimiento, n (%)	6565 (23,3)	11.230 (99,0)			

DE: desviación estándar; OR: Odds Ratio; SABA: broncodilatadores betamiméticos de acción corta.

^b Regresión logística, ajustada por sexo, edad, tiempo desde el diagnóstico, Índice de Comorbilidad de Charlson, gravedad del asma y exacerbaciones previas (12 meses antes de la fecha índice).

^c Regresión lineal multivariante ajustada por sexo, edad, tiempo desde el diagnóstico, Índice de comorbilidad de Charlson, gravedad del asma y exacerbaciones previas (12 meses antes de la fecha índice).

mantenimiento con BUD para exacerbaciones graves con una dosis menor de GCI, aunque fue inferior en el control de los síntomas.

Otros dos estudios de diseño abierto se publicaron posteriormente:

El estudio Novel START²⁴ fue un ensayo clínico, aleatorizado y abierto de un año de duración en adultos con asma leve, asignados a 3 brazos: albuterol (ALB) (100 µg, dos inhalaciones); BUD (200 µg, una inhalación dos veces al día) más ALB a demanda; o BUD+FOR (200/6 µg) a demanda. Se utilizaron dispositivos electrónicos para medir el uso de la medicación. La variable principal era la tasa anualizada de exacerbaciones por asma. En este caso, el grupo de BUD+FOR tuvo una tasa anualizada de exacerbaciones menor que en el grupo de ALB (tasa absoluta, 0,195 frente a 0,400; tasa relativa, 0,49; IC del 95%, 0,33 a 0,72; $P < 0,001$) y no hubo diferencias significativas frente al grupo de mantenimiento con BUD (tasa absoluta, 0,195 frente a 0,175; tasa relativa, 1,12; IC del 95%, 0,70 a 1,79; $P = 0,65$). El número de exacerbaciones graves fue menor en el grupo de la combinación. La dosis de GCI fue la mitad con la combinación.

El estudio PRACTICAL²⁵ se trató de un ensayo controlado aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, multicéntrico y de superioridad, de 52 semanas realizado en atención primaria en Nueva Zelanda en pacientes adultos con asma que utilizaban SABA como rescate (con o sin mantenimiento con GCI). Se aleatorizaron casi 900 pacientes a recibir BUD+FOR (200/6 µg) o mantenimiento con BUD 200 µg más terbutalina 250 µg como rescate. Las exacerbaciones graves por paciente y año fueron menores en el grupo de BUD+FOR de rescate (tasa absoluta por paciente por año 0,119 frente a 0,172; tasa relativa 0,69, IC del 95 % 0,48–1,00; $p = 0,049$).

Los resultados de estos estudios sirvieron para respaldar el cambio en las recomendaciones que tuvo lugar en la Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) de 2019 a favor del uso de dicha combinación como alternativa al GCI a dosis bajas de mantenimiento para pacientes con asma leve¹².

En resumen, todos estos estudios demostraron que el uso de BUD+FOR utilizado como rescate reduce las exacerbaciones en comparación con SABA solo, con una eficacia comparable al tratamiento de mantenimiento con GCI y menor exposición total a esteroides.

Estudios que muestran beneficios de la terapia de rescate con combinaciones de GCI y albuterol

Posteriormente, se publicaron los estudios con la combinación de ALB y BUD en un mismo inhalador como medicación de rescate.

El estudio de Papi et al.²⁶ fue un ensayo multicéntrico, ciego, controlado que comparó, en más de 3000 pacientes con asma moderada a grave no controlada que recibían ya GCI de mantenimiento, el uso de ALB frente a la combinación ALB+BUD como rescate. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1:1 a uno de tres grupos de ensayo: combinación de ALB+BUD dosis altas (2 puff de 90 µg/80 µg), combinación de ALB+BUD dosis bajas (2 puff de

90/40 µg) o ALB (2 puff de 90 µg). Se observó un riesgo de exacerbación grave de asma significativamente menor (26 %) en el grupo de combinación de dosis alta que en el grupo que recibió solo ALB (cociente de riesgos, 0,74; IC del 95 %, 0,62 a 0,89; $P = 0,001$). El cociente de riesgos en el grupo de combinación de dosis baja, en comparación con el grupo que recibió solo ALB, fue de 0,84 (IC del 95 %, 0,71 a 1,00; $P = 0,052$). La incidencia de eventos adversos fue similar en los tres grupos del ensayo. Los autores concluyeron que el riesgo de exacerbación grave de asma fue significativamente menor con el uso a demanda de la combinación de ALB+BUD (180/160 µg) frente a solo ALB.

Posteriormente se probó el uso de la combinación de ALB+BUD como rescate, pero en el asma leve en el estudio BATURA²⁷. Este fue un ensayo fase IIb que investigó la eficacia y seguridad del uso a demanda de dicha combinación en inhalador de dosis medida presurizado (pMDI) en comparación con ALB solo, en 2500 pacientes (≥ 12 años y adultos) con asma leve no controlada con SABA, con o sin GCI de baja dosis o un antagonista del receptor de leucotrienos. Se trataba de un ensayo novedoso, completamente descentralizado y virtual, con los pacientes en su domicilio. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir ALB+BUD (2 puffs de 90/80 µg) o ALB (2 puffs de 90 µg) a demanda durante 52 semanas. La variable principal era el tiempo hasta la primera exacerbación grave de asma. Como variables secundarias del estudio, se evaluó la tasa anualizada de exacerbaciones graves de asma y la exposición a glucocorticoides sistémicos.

El estudio demostró una reducción significativa del 47 % en el riesgo anual de exacerbación grave en el grupo tratado con ALB+BUD en comparación con el grupo de ALB solo ($p < 0,001$). Los resultados también mostraron una reducción en el uso de glucocorticoides sistémicos.

Dado que los pacientes con asma leve suelen ser atendidos por médicos de atención primaria, un grupo de expertos en asma coincidió en que los resultados del ensayo BATURA avalan su uso para ayudar a los pacientes a controlar los síntomas y prevenir futuros efectos adversos en este entorno²⁸.

Posicionamiento actual en las guías de práctica clínica

En la última actualización de la GINA 2025²⁹, en los escalones de tratamiento plantea dos vías alternativas, pero en ninguna de las dos aparece ya el escalón 1 solo con SABA de rescate, sino que especifica que debe realizarse el SABA si se acompaña de GCI y, en la vía alternativa para utilizar como rescate un SABA, se asegura que el paciente tiene una buena adherencia al GCI diario.

La GINA se remite a los datos aportados por una revisión Cochrane (evidencia A) de que la combinación de GCI+FOR a demanda es efectiva en los asmáticos leves, con reducciones significativas tanto de exacerbaciones como en necesidad de corticoides orales, visitas a urgencias y hospitalizaciones frente al tratamiento con GCI de mantenimiento y SABA de rescate³⁰. Además, tampoco se ha visto que haya diferencias en FENO o en eosinófilos en sangre frente al GCI de mantenimiento.

Se pueden utilizar SABA inhalados (salbutamol o terbutalina), exclusivamente a demanda:

- en aquellos pacientes con síntomas diurnos ocasionales y leves (un máximo de 2 veces al mes), y sin síntomas nocturnos.
- El paciente debe estar asintomático entre los episodios, mantener una función pulmonar normal, no haber tenido exacerbaciones en el año previo ni presentar factores de riesgo para sufrirlas

Figura 1. Recomendaciones según GEMA 5.5 para el uso de SABA de rescate en el escalón 1 del tratamiento del asma.

Argumenta además que los pacientes leves con poca sintomatología suelen ser poco adherentes al GCI de mantenimiento.

Se pronuncia claramente a favor de la prioridad de evitar la dependencia y el sobreuso de SABA y evitar mensajes poco claros o contradictorios en la educación sobre el tratamiento del asma.

Por lo que respecta a nuestra guía GEMA 5.5³¹, establece como recomendación débil (R2) que en el escalón 1, puede emplearse BUD+FOR, beclometasona+FOR o beclometasona+salbutamol a demanda, si bien esta estrategia no está aprobada en ficha técnica y se desconoce su coste-efectividad. Pero sí hace una puntualización acerca del uso de SABA solo en aquellos pacientes con síntomas diurnos ocasionales (máximo de 2 veces al mes) y sin síntomas nocturnos, además de tener una función pulmonar normal y no haber tenido exacerbaciones en el año previo ni presentar factores de riesgo para sufrirlas (**Figura 1**).

Conclusión

Se podría afirmar que el rescate antiinflamatorio con GCI representa un cambio de paradigma sustentado por sólida evidencia, siendo un compañero imprescindible del SABA, y que el SABA aislado solo debería considerarse cuando existan garantías y no debería considerarse opción de primera línea. La combinación GCI/formoterol mejora el control, reduce las exacerbaciones y la mortalidad, y debería ser considerada en el actual manejo del asma.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores públicos, comercial o sin fines de lucro.

Contribución de los autores

Carolina Victoria Cisneros Serrano: Redacción - borrador inicial, Redacción - revisión y edición

María Celeste Marcos: Redacción - revisión y edición, Redacción - borrador inicial

Todos los autores han leído y aceptado la versión final del manuscrito.

Conflictos de interés

Carolina Cisneros Serrano ha recibido honorarios en los 3 últimos años por su participación en reuniones/cursos patrocinados de Astrazeneca, Chiesi, Gebro, Menarini,

FAES, GSK y Sanofi; ha recibido ayudas para asistencia a congresos de Astrazeneca, Chiesi and Sanofi; y por asesoría científica de Astrazeneca, Chiesi, GSK, CIPLA and Sanofi.

Maria Celeste Marcos no tiene conflictos de interés que declarar.

Uso de IA

Los autores declaran que no se utilizaron herramientas de inteligencia artificial en ninguna fase de la elaboración del manuscrito.

Referencias

1. World Health Organization. Disponible en: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma.
2. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):40-47.
3. Chapman KR. Impact of 'mild' asthma on health outcomes: findings of a systematic search of the literature. *Respir Med*. 2005;99(11):1350-62.
4. Mohan A, Ludwig A, Brehm C, Lugogo NL, Sumino K, Hanania NA. *CHEST* 2022; 161(1):26-39.
5. Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;62(6):591-604.
6. Ding B, Small M. Disease burden of mild asthma: findings from a cross-sectional real-world survey. *Adv Ther*. 2017;34(5):1109-27.
7. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Taylor DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med*. 2000; 94(8):767-71.
8. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, Dhamane AD, Schatz M. Short-acting beta-agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(6):403-07.
9. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):604-10.
10. Nwaru BI, Ekstrom M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting beta2-agonists

- in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J*. 2020;55(4): 1901872.
11. van Ganse E, Mörk AC, Osman LM, Vermeire P, Laforest L, Marrel A, et al. Factors affecting adherence to asthma treatment: patient and physician perspectives. *Prim Care Respir J*. 2003;12(2):46-51.
 12. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J*. 2019; 53(6): 1901046.
 13. Lugogo N, Gilbert I, Tkacz J, Gandhi H, Goshi N, Lanz MJ. Real-world patterns and implications of short-acting $\beta(2)$ -agonist use in patients with asthma in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021; 126(6):681-9. e1.
 14. Quint JK, Arnetorp S, Kocks JWH, Kupczyk M, Nuevo J, Plaza V, et al. Short-acting beta-2-agonist exposure and severe asthma exacerbations: SABINA findings from Europe and North America. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10(9):2297-309.e10.
 15. Bateman ED, Price DB, Wang HC, Khattab A, Schonffeldt P, Catanzariti A, et al. Short-acting $\beta(2)$ -agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: the multicountry, cross-sectional SABINA III study. *Eur Respir J*. 2022; 59(5):2101402.
 16. Janson C, Menzies-Gow A, Nan C, Nuevo J, Papi A, Quint JK, et al. SABINA: An Overview of Short-Acting b2-Agonist Use in Asthma in European Countries. *Adv Ther* (2020) 37:1124–35.
 17. Azzi E, Kritikos V, Peters M, Price D, Cvetkovski B, Alphonse PS, et al. Perceptions, attitudes, and behaviors of short-acting beta(2) agonist users: an Australian cross-sectional community pharmacy-based study. *J Asthma*. 2022; 59(1):178-88.
 18. Azzi EA, Kritikos V, Peters MJ, Price DB, Srouf P, Cvetkovski B, et al. Understanding reliever overuse in patients purchasing over-the-counter short-acting beta(2) agonists: an Australian community pharmacy-based survey. *BMJ Open*. 2019;9(8): e028995.
 19. Molina J, Plaza V, Nuevo J, Gutiérrez M, Sicras-Mainard A, Valero A. Clinical Consequences of the Overuse of Short-Acting β_2 -Adrenergic Agonists (SABA) in the Treatment of Asthma in Spain: The SABINA Study. *Open Respiratory Archives* 5 (2023) 100232.
 20. Dominguez-Ortega J, Saez-Martinez FJ, Gomez-Saenz JT, Molina-Paris J, Alvarez-Gutierrez FJ, en nombre del Grupo Unidos por el A, et al. The management of asthma as a chronic inflammatory disease and global health problem: a position paper from the scientific societies. *Semergen*. 2020;46:347–54.
 21. Pfeffer PE, Heatley H, Hubbard R, Townend J, Price D. Association of Frequent Short-Acting Beta-Agonist Inhaler Prescriptions with Acute Cardiovascular Events. *Pragmatic and Observational Research* 2025:16 147–54.
 22. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865-76.
 23. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1877-87.
 24. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2019;380(21):2020-30.
 25. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harword M et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10202):919-28.
 26. Papi A, Chipps BE, Beasley R, Panettieri RA, Israel E, Cooper M, et al. Albuterol-budesonide fixed-dose combination rescue inhaler for asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(22):2071-83.
 27. LaForce C, Albers F, Danilewicz A, Jeynes-Ellis A, Kraft M, Panettieri RA Jr, et al. As-Needed Albuterol-Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2025;393(2):113-24.
 28. Lugogo N, Kraft M, Panettieri R. Rethinking Mild Asthma in Primary Care: Real-World Lessons on As-Needed ICS-SABA Use. *Respir AMJ*. 2025;3[Suppl 2]:2-9.
 29. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2025. Updated 15 november 2025. Disponible en: www.ginasthma.org.
 30. Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S, Fries A, Gowell M, Yasmin F, et al. Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):CD013518.
 31. Guía Española para el manejo del Asma GEMA 5.5. Disponible en: www.gemasma.es.